

Fizjologia i zaburzenia okresu dojrzewania

Izabela Rogozińska
Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii
Uniwersytetu Medycznego- Warszawa

Rola układu podwzgórzowo-przysadkowego



Układ podwzgórze- przysadka- gonady

- podwzgórze-ośrodek nadrzędny- wydziela gonadoliberynę
- Przysadka- przedni płat-gonadotropiny- LH i FSH
- gonady-odpowiadają za steroidogenezę i gametogenezę

Podwzgórze generator pulsów gonadoliberyny- grupa neuronów jądra łukowego

- Wpływ wywierają:
 - neurony opioidowe, serotonergiczne, adrenergiczne, dopaminergiczne, inne
 - bodźce czuciowe (ośrodki ponadpodwzgórzowe), rytm biologiczny, stres, stan odżywienia, szyszynka,

Przysadka

- na amplitudę, częstotliwość oraz stosunek stężenia LH i FSH- zasadniczy wpływ ma częstotliwość pulsów GnRH- niższe częstotliwości-wzrost FSH (a spadek LH), wyższe częstotliwości pulsów wzrost pulsów LH
- Inne --aktywina (+), TGF beta (+), foliostatyna (-), inhibina(-), testosteron (-), estradiol(-), progesteron(-)

Gonady

- na funkcję wpływają gonadotropiny:
 - FSH (+) --na komórki ziarniste i komórki Sertollego
 - LH(+)-- na komórki otoczki i ciała żółtego, na komórki Leydiga
 - FSH(+) i LH(+)

| Okres | GnRH, LH/FSH Testosteron | Cechy kliniczne |
|---|--|---|
| wewnątrzłonowy | ujemne sprzężenie zwrotne (od 20. tygodnia życia wewnątrzłonowego) | formowanie układu płciowego |
| okołoporodowy | | dojrzewanie podwzgórza |
| 0.-2.(3.) rok życia | dodatnie sprzężenie zwrotne | mini-pubeerty |
| okres "ciszy": 3.-7.(8.) rok życia | małe stężenia hormonów, ujemne sprzężenie zwrotne | cisza hormonalna |
| przedpokwitanie: 8.-10. rok życia | generacja pulsów GnRH | początek rozwoju drugorzędnych cech płciowych (adrenarche) |
| pokwitanie: >10. rok życia podokres wczesny: 8-12 lat środkowy: 12-16 lat późny: 16-23 lat | pełna reaktywacja pulsów GnRH, dodatnie sprzężenie zwrotne | rozwój drugorzędnych cech płciowych (gonadarche) menarche wykształcenie zdolności rozrodczych |

Cechy określające płęć

- płęć genetyczna
- płęć gonadalna
- płęć genitalna
- płęć somatyczna
- płęć fenotypowa
- płęć psychoseksualna
- płęć metrykalna

Dojrzewanie płciowe

- Okres w życiu człowieka, w którym zachodzą zmiany hormonalne i somatyczne prowadzące do osiągnięcia dojrzałości płciowej i płodności- jest to jeden z etapów trwającej przez całe życie ewolucji układu podwzgórza - przysadka - gonady.

Cechy płciowe

- I rzędowe- gonady - zależą od kariotypu (genotypu)
- II rzędowe (zewnętrzne narządy płciowe)- zależą od steroidów płciowych
- III rzędowe- owłosienie, rozwój sutków, dymorfizm budowy- steroidy płciowe i androgeny nadnerczowe

Fizjologia okresu dojrzewania to:

- rozwój drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych oraz
- przyspieszenie tempa wzrastania zwane skokiem pokwitaniowym
- zmiany w budowie ciała i psychice zgodne z dymorfizmem płciowym

Zwiększenie wydzielania:

- GnRh przez podwzgórze
- gonadotropin LH i FSH przez przysadkę mózgową
- steroidów płciowych - estrogenów i testosteronu przez gonady
- androgenów nadnerczowych, głównie DHEA i DHEAS przez warstwę siatkowatą kory nadnerczy

Okres dojrzewania płciowego charakteryzują dwa niezależne od siebie procesy;

- adrenarche - wzrost aktywności nadnerczy w zakresie wydzielania hormonów steroidowych, objawami są owłosienie łonowe i pachowe
- gonadarche - wzrost aktywności gonad, objawem jest rozwój drugorzędowych cech płciowych

Objawy dojrzewania

- Rozwój gruczołów piersiowych, powiększenie objętości jąder powyżej 3 ml
- rozwój owłosienia łonowego i pachowego
- rozwój anatomiczny i czynnościowy narządów płciowych
- skóra, tkanka podskórna, owłosienie i gruczoły potowe
- skok pokwitaniowy
- akceleracja dojrzewania szkieletu
- manarche, spermarche
- uzyskanie męskich i żeńskich proporcji budowy i składu ciała

Skok pokwitaniowy- czyli przyspieszenie tempa wzrastania- regulacja hormonalna:

- wzrost wydzielania hormonu wzrostu
 - wzrost czynników wzrostowych i insuliny
 - wzrost liczby receptorów w narządach docelowych
 - wzrost wydzielania steroidów płciowych
- tempo wzrastania przed okresem pokwitania: 5,5-7 cm /rok ; w skoku pokwitaniowym: 10-12 cm/rok

Ocena stadium dojrzewania skala Tannera i Marshalla

- owłosienie łonowe- pubarche- 5 stadiów
- rozwój piersi u dziewcząt - thelarche- pięć stadiów
- rozwój narządów płciowych u chłopców- pięć stadiów
- owłosienie pachowe wg różnych autorów trzy lub cztery stadia(nie uwzględnia go skala Tannera)

1.Faza 1 – przed pokwitaniem (prepubertalna)

- Jądra
- Rozmiar poniżej 4 ml lub dłuższy promień < 2,5 cm
- Owłosienie łonowe: Brak
- Etakcie Brak wzrostu

2.Faza 2

- Jądra
- Rozmiar 4 ml lub dłuższy promień 2,5 cm do 3,2 c
- Owłosienie łonowe- Minimalny wzrost, pigmentacja
- u podstawy prącia
- Prącie Wczesno, niezmacny wzrost

3.Faza 3

- Jądra
- Rozmiar 12 ml lub dłuższy promień 3,6 cm
- Owłosienie łonowe Wzrost ciemnych, kręcących się włosów
- Prącie Zwiększona długość i grubość

4.Faza 4

- Jądra
- Długość 4,1 cm do 4,5 cm
- Owłosienie łonowe- Dojrzałe owłosienie ograniczone do miejsc styku i kroczu
- Prącie
- Dalszy wzrost długości i grubości

5.Faza 5

- Jądra
- Długość > 4,5 cm
- Owłosienie łonowe Poszerzenie dojrzałego owłosienia
- Rozrost owłosienia w kierunku wewnętrznych części ud
- Nieznaczny rozrost owłosienia na wyżej partie podbrzusza i brzucha
- Prącie Osiągnięcie pełnego rozmiaru prącia

1.Faza 1 – przed pokwitaniem (prepubertalna)

1.Faza 2

- Piersi
- Minimalne wypuklenie, powiększenie otoczki brodawek sutkowych (stadium garzka)
- Wiek 10,9 roku (od 8,9 do 12,9 roku życia)
- Owłosienie łonowe - nieznaczne, zabarwione owłosienie w okolicach warg sromowych

3.Faza 3

- Piersi - wypuklenie konarów piersi, dalsze powiększenie otoczki brodawek sutkowych
- Wiek 11,9 roku (od 9,9 do 13,9 roku życia)
- Owłosienie łonowe- Dalszy rozrost ciemnych, kręcących się włosów na wyżej łonowym

4.Faza 4

- Piersi - otoczki brodawek sutkowych tworzą dodatkowe wypuklenie na ciełe piersi
- Owłosienie łonowe - dojrzałe owłosienie ograniczone do miejsca styku ud i kroczu

5.Faza 5

- Piersi- Dojrzały kształt piersi
- Brodawki sutkowe dopasowują swój kształt do kształtu piersi
- Owłosienie łonowe
- Całkowicie dojrzałe owłosienie poszerzone na uda

Zaburzenie funkcji jakiegokolwiek z wymienionych czynników osi podwzgórzowo- przysadkowo-gonadalnej prowadzi do nieprawidłowego przebiegu procesu dojrzewania płciowego

Wyróżnia się następujące zaburzenia

- przedwczesne dojrzewanie płciowe
- opóźnione dojrzewanie płciowe

Wiek rozpoczęcia dojrzewania:

Każdy objaw dojrzewania pojawiający się w wieku adekwatnym dla początku dojrzewania

fizjologicznie dolną granicą wiekową pojawiania się objawów dojrzewania
 ---ukończony 8 rok życia u dziewcząt
 ---ukończony 9 rok życia u chłopców
 (osobniczo zmienny w przedziale 8-18 lat, czas trwania dojrzewania również osobniczo zmienny-3-6 lat)

Przedwczesne dojrzewanie płciowe:

- gonadotropino zależne- (kompletne, prawdziwe, centralne)
- gonadotropino niezależne-(rzekome, niekompletne)
 izoseksualne i heteroseksualne
- izolowane objawy przedwczesnego dojrzewania

Prawdziwe przedwczesne dojrzewanie płciowe GnRH-zależne

- Konstytucjonalne
- idiopatyczne
- zaburzenia OUN, guzy wewnątrzczaszkowe
 giejaki, hamartoma, gwiaździak, oponiak
- przebyte choroby infekcyjne OUN, urazy, sarkoidoza, cysty itd.

Objawy przedwczesnego dojrzewania prawdziwego niezależnie od przyczyny

- objawy dojrzewania (u dziewcząt pierwszym objawem jest z reguły powiększenie sutków, u chłopców powiększenie jąder)
- przyspieszenie tempa wzrastania nieadekwatne do wieku chronologicznego
- awansowanie wieku szkieletowego
- nieprawidłowe proporcje ciała
- rozwój psychoseksualny zgodny z wiekiem chronologicznym

Przedwczesne dojrzewanie GnRH niezależne- rzekome

Najbardziej charakterystycznym objawem jest brak powiększenia gonad, występują początkowo inne objawy dojrzewania (wyjątki np. testotoksykoza, Leydigoma, u dziewczynek guz komórek ziarnistych)

Izolowane objawy przedwczesnego dojrzewania- warianty

- thelarche praecox
- adrenarche praecox
- menarche praecox

Thelarche praecox

- najczęstszy wariant przedwczesnego dojrzewania
- najczęściej występuje jako przetrwałe powiększenie sutków z okresu noworodkowego (do 2 r.ż.) najczęściej ustępuje samoistnie, nie ma innych objawów, w USG- mogą być powiększone w stosunku do wieku jajniki z torbielkami, FSH podwyższone w stosunku do wieku, podwyższony poziom estradiolu
- jeśli wystąpi po 4 roku życia rzadziej ustępuje samoistnie- wymaga kontroli co 3-6 miesięcy (ocena tempa wzrastania, wiek szkieletowy, ocena narządów miednicy malej)

Adrenarche praecox

- Objawy adrenarche-
- niewielkie przyspieszenie tempa wzrastania i wieku szkieletowego
- mogą pojawić się: owłosienie łonowe pachowe, trądzik...
- **BEZ POWIĘKSZENIA GONAD!!!!**
- często u dzieci z nadwagą

Postępowanie diagnostyczne w przedwczesnym dojrzewaniu płciowym

- wywiad- dokładny co do czasu wystąpienia objawów i rodzaju objawów
- badanie fizykalne z oceną tempa wzrastania i objawów dojrzewania!!!!
- wiek szkieletowy
- ewentualnie funkcja tarczycy
- testy diagnostyczne

Testy diagnostyczne

- badania hormonalne -gonadotropiny, steroidy płciowe, hormony tarczycy, prolaktyna, DHEAS, 17-OH-progesteron, 17-KS w moczu dobowym
- testy dynamiczne hormonalne - z dexametazonem, z ACTH, test stymulacji GnRH

Diagnostyka obrazowa i inne

- USG miednicy męskiej
- badania obrazowe-CT lub NMR czaszki
- inne- badania okulistyczne, EEG, rzadziej inne

Cel leczenia

1. Remisja lub zahamowanie postępu objawów (hormonalnych i fizycznych)
2. Zahamowanie akceleracji dojrzewania kośćca
3. Uzyskanie prawidłowego wzrostu i proporcji ciała
4. Zapobieganie skutkom emocjonalnym
5. Zachowanie płodności w przyszłości
6. Profilaktyka chorób nowotworowych.

Leczenie przedwczesnego dojrzewania

- objawy izolowane- obserwacja
- przypadkach możliwych- usunięcie przyczyny
- leczenie farmakologiczne
agonistyczne analogi GnRH (tryptorelina)

Opóźnione dojrzewanie płciowe

- brak objawów dojrzewania u dziewczynki po ukończeniu 13 roku życia
- brak objawów dojrzewania u chłopca po ukończeniu 14 roku życia

Podział

- hipogonadyzm hipogonadotropowy-

*pierwotne zaburzenie funkcji podwzgórza-przysadkowej,
obniżenie wydzielania gonadotropin*

- hipogonadyzm hipergonadotropowy-

*pierwotne zaburzenia gonad z wtórnym
podwyższeniem stężenia gonadotropin*

Hypogonadyzm hipogonadotropowy

brak lub obniżona zdolność podwzgórza do wydzielania GnRH lub przysadki do wydzielania LH i FSH

- wzrost dzieci zbliżony do prawidłowego
- wiek szkieletowy w dzieciństwie zgodny z wiekiem metrykalnym
- brak wzrostowego skoku pokwitaniowego

Postaci

- konstytucjonalne opóźnienie wzrostu i rozwoju (kowr)
- zaburzenia OUN (guzy, zmiany wrodzone)
- izolowany niedobór gonadotropin
- mnogie niedobory hormonów przysadki
- hiperprolaktynemia
- inne : z. Willi-Prader, Laurence-Moon, Bardet-Biedl, choroby przewlekłe, zwiększona aktywność fizyczna dziewcząt, niedoczynność tarczycy

KOWR

- wzrost stale niższy od rówieśników
- wiek kostny opóźniony 2-3 lata
- charakterystyczny wywiad rodzinny

cechy dojrzewania pojawiają się zwykle po osiągnięciu przez dziewczynki co najmniej 11 lat wieku szkieletowego a przez chłopców 12 lat wieku szkieletowego

Zaburzenia OUN

- guzy wewnątrz- lub nadsiodłowe- najczęściej- craniopharyngioma
- guzy zewnątrzsiodłowe- germinoma, glioma
- hiperprolaktynemia z mikrogruczolakiem

Hypogonadyzm z anosmią- zespół Kallmana- izolowany niedobór gonadotropin

- przekazywany jako cecha dominująca sprzężona z chromosomem X (gen Kal-Xp22.3)
 - niedobór gonadotropin skojarzony z zaburzeniami węchu
 - prawdopodobnie wywołane wieloogniskowym uszkodzeniem OUN
- występuje odpowiedź na pulsacyjne podanie LH-RH - wzrost wydzielania gonadotropin przez przysadkę

Idiopatyczna niewydolność podwzgórzowo-przysadkowa

- wrodzony niedobór hormonu wzrostu
- idiopatyczny hipopituitarizm- sporadyczny, ale może występować dziedzicznie jako cecha autosomalna recesywna lub związana z X
- zespół microphallus (wrodzony niedobór gonadotropin)

Leczenie hipogonadyzmu hipogonadotropowego

- jeżeli można - usunąć przyczynę podstawową
- Chłopcy:
- podawanie preparatów LH i FSH (Pergonal, Humegon)
 - korzystne jest łączenie terapii w/w z hCG (Biogonadyli)
 - testosteron
- Dziewczęta
- leczeniem powinno być cykliczne podawanie estrogenów i progestagenów

Hypogonadyzm hipergonadotropowy

(niezdolność gonady do podjęcia funkcji endokrynej w okresie dojrzewania płciowego, zdolność wydzielania gonadotropin nie jest zaburzona - brak ujemnej zwrotnej regulacji- w efekcie nadmiar gonadotropin)

Zespoły kliniczne

Chłopcy

- Zespół Klinefeltera
- zespół Noonan-Ulricha
- anorchia wrodzona

Dziewczeta

- zespół Turnera (1 : 2000)
- inne odmiany pierwotnych wad jajników
- dysgeneza gonad XX i XY

Leczenie

chłopcy

substytucyjne podawanie testosteronu np. Testosteron prolongatum im.

dziewczeta

- hormon wzrostu - początek od ok. 4-7 r.ż.
- estradiol
- po uzyskaniu max. wzrostu- substytucyjne cykliczne

Diagnostyka

- dokładne badanie przedmiotowe
- rtg- wiek szkieletowy
- badania USG miednicy małej
- badania hormonalne w tym testy dynamiczne
- określenie kariotypu
- badania obrazowe OUN

Szczególne zaburzenia w przebiegu pokwitania

- ginekomastia okresu dojrzewania
 - występuje u około 60% chłopców, jednostronnie lub obustronnie
 - zmiany ustępują z reguły w ciągu 2 lat
 - może być podwyższony stosunek estradiolu do testosteronu, wysokie wartości SHBG
- gigantomastia

Hirsutyzm-

występowanie grubych pigmentowanych włosów u kobiety w miejscach typowych dla mężczyzn

(dotyczy 35% kobiet- jest zjawiskiem wrodzonym)

Hipertrichosis-

zwiększony wzrost włosów męzkowych- nie jest spowodowany przez androgeny

Hirsutyzm



Fizjologiczny brak miesiączki

- przed menarche
- podczas ciąży
- podczas laktacji
- po menopauzie

■ Pierwotny brak miesiączki - (amenorrhoea primaria) to niewystępowanie miesiączek

< 16 rokiem życia u kobiet z rozwiniętymi drugorzędowymi cechami płciowymi lub

< 14 rokiem życia u kobiet bez rozwiniętych drugorzędowych cech płciowych. może zatem być objawem upośledzenia płodności (cykli nieowulacyjnych) lub zagrażającego przedwczesnego wygasania czynności jajników (około 10% pacjentek z amenorrhea).

Pierwotny brak miesiączki

- zespół Turnera
- dysgenезja gonad
- brak macicy, pochwy
- brak lub niedorozwój jajników
- zarośnięcie błony dziewiczej, pochwy, szyjki macicy
- hiperprolaktynemia, prolactinoma
- pierwotna niedoczynność tarczycy
- wrodzony zespół nadnerczowo-płciowy
- choroba Cushinga

■ Wtórny brak miesiączek

(amenorrhoea secundaria) to zatrzymanie miesiączek na okres co najmniej 6 miesięcy u kobiet, które zaczęły miesiączkować (wystąpiły co najmniej 3 miesiączki), przy czym poprzednie miesiączki występowały w odpowiedzi na naturalną regulację podwzgórzowo-przysadkową. Jeżeli po menarche, czyli wystąpieniu pierwszej miesiączki, nie pojawiają się następne samoistne miesiączki, w diagnostyce należy uwzględnić ciążę.

Wtórny brak miesiączki

stres
dieta
wyczerpano uprawiony sport
intensywna praca
zmiany klimatyczne, stref czasowych
przedwczesne wygaśnięcie czynności jajników
zespół Steina i Leventhala
zrosty w macicy, szyjce, pochwie
anoreksja, bulimia
guzy mózgu
hiperprolaktynemia
zespół Sheehana
choroby tarczycy
zespół Cushinga

| | |
|--|--|
| | <p><i>W ciągu pierwszego roku po menarce, 5 percentyl dla długości cyklu wynosi 23 dni a 95 percentyl 90 dni; w siódmym roku po menarce są to odpowiednio: 27 i 38 dni, wskazując na większą stabilność cykli.</i></p> |
|--|--|